

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction)

2.133.024

(21) N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

(22) Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
Date de la décision de délivrance 30 octobre 1972.
Publication de la délivrance B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

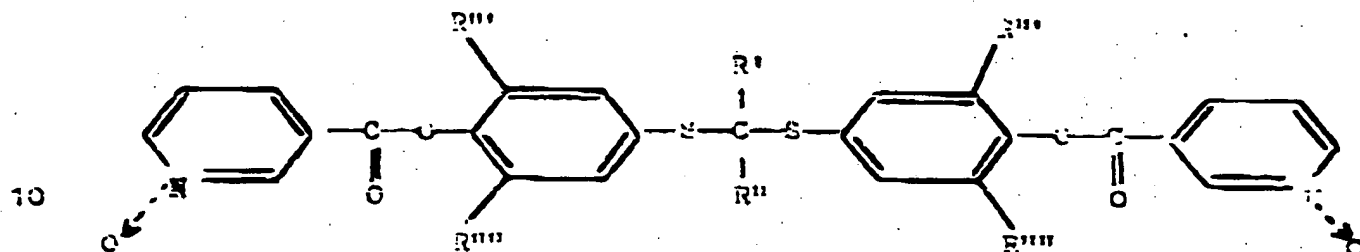
71 12107

1

2133024

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters d'acides des acides nicotiques et des bis (hydroxy-4-phénylthio) alcools.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-dessous :



Dans cette formule, la fonction R-oxyle est facultative;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

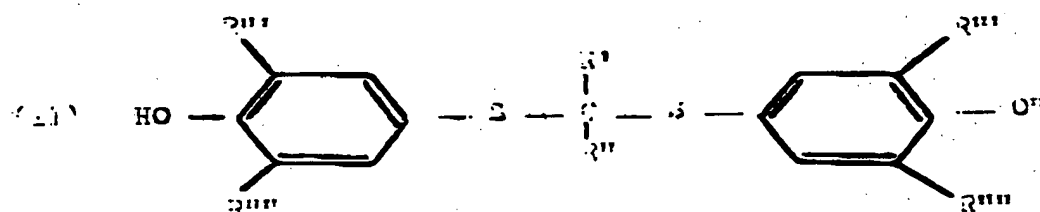
15 R''' représente un reste tertioalkyle ou tertioalkyle;

R'''' représente un reste alkyle léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotensives, sédatrices et hypolipémiques.

L'invention vise à des procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'ester de l'acide nicotique ou de son dérivé sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcool de formule générale II suivante :



25 dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont tels qu'ils ont été définis précédemment.

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou non, ce qui par exemple, un hydrocarbure, un éther-croisé, un tétrahydrofur, un N,N-dialcylamide ou leurs mélanges. La température, la pression, la température supérieure à celle de l'ébullition du solvant, ou inférieure, celle de reflux du solvant ou au-dessus.

La réaction est effectuée, en présence d'une base destinée à fixer l'halogène ou l'ester, dans la réaction la dite base pouvant être

2100024

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, son dérivé correspondant en partie ou en totalité le solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser des métaux ou métaux alcalins préalablement traités de façon appropriée.

Exemple 1

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

200 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcure, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinoyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyde de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxydnicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxydnicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxydnicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxydnicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl 3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(N-oxydnicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxydnicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107**3****2133024**

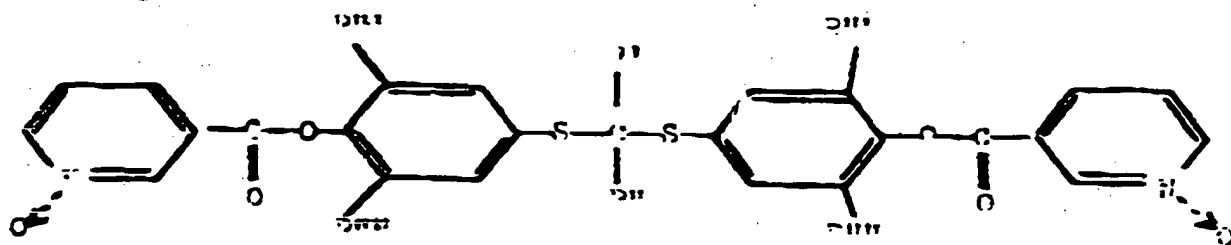
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale 1 suivante :



10 dans laquelle la fonction R-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle linéar ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle linéar;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(N-oxy nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(N-oxy nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(N-oxy nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

71 12107

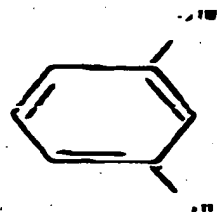
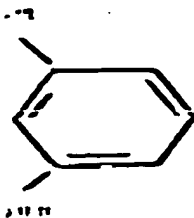
5

2133024

Bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule I ou de 1-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

5°. Procédé de réduction consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un composé oxydant sur le composé de formule I ou de 1-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane, en présence d'un catalyseur, pour obtenir le composé de formule II.

10



dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont ceux qui ont été dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'un sel d'ammonium tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un alcool O-phénylique du bis(hydroxy-4 phénylthio)alcane de formule II.

20